

¹Warszawa

²Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii,
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Złośliwy guz chromochłonny

Malignant pheochromocytoma

Summary

Pheochromocytomas are rare but have significant morbidity and mortality. Malignant pheochromocytoma presents several difficulties in management, both in diagnosis, and in effective treatment. The diagnosis of malignant pheochromocytoma cannot be made reliably on histological, biochemical and immunochemical grounds. Malignant pheochromocytomas can only be accurately diagnosed if the tumors are found in areas that normally contain no chromaffin tissue. Extensive evaluations of tumor location are required to ascertain the presence of local or distant invasion or metastases. The main treatment for malignant tumor is resection and catecholamine blockade. If the tumor is inoperable or if there is residual disease after resection, MIBG or chemotherapy are the options. Life-long follow-up is recommended.

key words: pheochromocytoma, malignant, diagnosis, treatment

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 2, pages 132–140.

guz złośliwego sięgające 29% zależą prawdopodobnie od wyselekcjonowanego materiału chorych, którzy trafiają do specjalistycznych ośrodków [5, 6].

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu złośliwego guza chromochłonnego. Został on w dużym stopniu uwarunkowany osiągnięciami biologii molekularnej, a także wprowadzeniem do kliniki nowoczesnych metod wizualizacyjnych. Czyni się też próby wdrażania i poszukiwania bardziej skutecznych metod terapii. Trzeba jednak pamiętać, że rozpoznanie złośliwego charakteru guza chromochłonnego nadal jest trudne, a rokowanie niepomyślne.

Guz chromochłonny uwarunkowany genetycznie

Guz chromochłonny może występować sporadycznie i rodzinnie [7–9]. W postaciach dziedzicznych guz o charakterze złośliwym występuje z różną częstością. Do zespołów dziedzicznych, w których występuje guz chromochłonny, zalicza się gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczą typu 2A i 2B (MEN 2A, MEN 2B [*multiple endocrine neoplasia*]) wywołaną mutacją genu *RET* oraz chorobę von Hippela i Lindaua (VHL) wywołaną germinálną mutacją genu *VHL* [10–15]. Występuje również zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (PPS/PGL — *pheochromocytoma-paraganglioma syndrome*). Jest on najczęściej wywołany mutacją genu *SDHD*, który koduje podjednostkę D dehydrogenazy bursztynianowej. Za występowanie tego zespołu może być też odpowiedzialna mutacja w genie *SDHB*, który koduje podjednostkę B tego enzymu [16–18]. Do zespołów mogących prowadzić do rozwoju dziedzicznych guzów chromochłonnych zalicza się też nerwiakowłókniakowatość typu 1 wywołaną mutacją genu *NFI*.

Epidemiologia

Guz chromochłonny jest rzadką przyczyną nadciśnienia tętniczego. Częstość jego występowania w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie ocenia się na około 0,1–0,5% [1, 2], w około 5–10% przypadków guz chromochłonny ma charakter złośliwy [1–4]. Podawane przez niektórych autorów wyższe wartości częstości

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii, Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (022) 343-43-39; faks: (022) 343-45-17
e-mail: drand@mp.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

Na uwagę zasługują powszechnie cytowane w piśmiennictwie badania obejmujące 271 chorych z guzem chromochłonny bez obciążającego wywiadu rodzinnego i wcześniej rozpoznanego zespołu genetycznego, w których wykazano, że u 20% badanych pacjentów występuje mutacja jednego z poniższych genów: *VHL*, *RET*, *SDHD* lub *SDHB* [19].

Inne badania również wykazały częstsze występowanie mutacji wspomnianych wyżej genów u chorych ze sporadycznym genem chromochłonny [20]. Jak już wspomniano, częstość występowania guzów złośliwych w omawianych zespołach wykazuje znaczne różnice [21, 22]. W zespole MEN 2, w którym prawie zawsze guzy zlokalizowane są w obrębie nadnerczy, rzadko mają one charakter złośliwy [23]. Również w zespole VHL guz rzadko wykazuje cechy złośliwości. Złośliwy charakter guza częściej stwierdza się w zespole *pheochromocytoma/paraganglioma* wywołanym mutacją genu *SDHB*, natomiast jest on rzadszy w zespole spowodowanym mutacją genu *SDHD* [24].

Trzeba dodać, że guzy chromochłonne, w tym guzy złośliwe występujące w zespole VHL, wytwarzają głównie noradrenalinę. Guzy w zespole MEN 2 wytwarzają zarówno adrenalinę, jak i noradrenalinę. Guzy położone poza nadnerczami i wytwarzające noradrenalinę charakteryzują się większą skłonnością do przerzutów niż guzy umiejscowione w nadnerczach, częściej wytwarzające adrenalinę [25, 26].

Objawy

Objawy kliniczne złośliwego guza chromochłonnego nie różnią się w zasadzie od objawów guza łagodnego. Należą do nich: nadciśnienie tętnicze, najczęściej napadowe, tachykardia, nadmierne pocenie się, niepokój [27, 28]. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy zależne od przerzutów do węzłów chłonnych i do innych narządów, w tym układu kostnego, wątroby, nerek, płuc [29–31]. U chorych z uogólnionym procesem nowotworowym najbardziej wyraźne w obrazie klinicznym mogą być objawy kardiomiopatii spowodowanej wysokim stężeniem krążących we krwi katecholamin [32] (tab. I).

Rozpoznanie

Jak już wspomniano, duże trudności wiążą się z ustaleniem złośliwego charakteru guza chromochłonnego, ponieważ nie istnieją pewne histopatologiczne kryteria oceniające charakter guza. Stwierdzono, że u chorych ze złośliwym guzem częściej

stwierdza się naciekanie naczyń i torebki guza, ogniska martwicy, zwiększoną liczbę figur mitotycznych i ich nietypowy charakter, a także pleomorfizm i hipochromazję jąder komórkowych. Rozpoznanie złośliwego charakteru guza opiera się jednak głównie na obecności hormonalnie czynnych przerzutów do narządów, w których nie stwierdza się tkanki chromochłonnej [1, 2, 21]. Wyrażane są opinie, że guzy złośliwe są częściej usadowione poza obrębem nadnerczy i mają większe wymiary (> 5 cm). Ich większą częstość obserwowano u osób w młodszym wieku i kobiet [33].

Brak wiarygodnych kryteriów diagnostycznych sprawia, że od wielu lat trwają poszukiwania metod pozwalających na różnicowanie guza złośliwego z łagodnym. Dotychczasowe badania nie dostarczyły jednoznacznych wyników pozwalających na takie rozróżnianie w przypadku nieobecności przerzutów.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że podwyższone stężenie dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) i dopaminy we krwi może przemawiać za złośliwym guzem chromochłonny [34]. W badaniach własnych autorzy wykazali, że zwiększone wydalenie dopaminy z moczem obserwowano u wszystkich chorych ze złośliwym guzem, jednak jej wzmożone wydalenie stwierdzono także u chorych z łagodnym guzem, co świadczy o ograniczonej przydatności tego badania [35]. Sugerowano, że podwyższone stężenie neuropeptydu Y w osoczu może przemawiać za złośliwym charakterem guza. Nie potwierdzono jednak przydatności tej metody [2]. W piśmiennictwie istnieją prace oceniające przydatność diagnostyczną analizy DNA za pomocą cytometrii przepływowej komórek guza. W guzach złośliwych wykazano zwiększoną zawartość komórek aneuploidalnych oraz tetraploidalnych. Wartość kliniczna tego badania jest jednak ograniczona [36, 37].

Powstaje pytanie, czy badania molekularne w tkance guza mogą rozstrzygnąć o jego złośliwości. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na wartość diagnostyczną niektórych markerów molekularnych [21, 38, 39]. Donoszono, że ekspresja telomerazy i białka szoku cieplnego (HSP90, *heat shock protein*) może być pomocna w różnicowaniu guza złośliwego z łagodnym [40, 41]. Warto odnotować, że w obrębie guza złośliwego wykazano zwiększoną ekspresję cyklooksygenazy (COX2), enzymu przekształcającego kwas arachidonowy do prostaglandyn [42]. Interesujące są też badania, w których stwierdzono częstsze występowanie ekspresji N-kadheryny w guzach złośliwych wywodzących się z rdzenia nadnerczy [43].

Do innych markerów mogących świadczyć o złośliwym charakterze guza można zaliczyć naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka (VEGF, *vascular en-*

Tabela I. Dane z wywiadu, charakterystyka biochemiczna, histologiczna i molekularna guza chromochłonnego, które mogą wskazywać na złośliwy charakter guza

Table I. Clinical, biochemical, histological and molecular characteristics that may potentially characterize malignant *pheochromocytoma*

Dane, które mogą potencjalnie wskazywać na złośliwy charakter guza chromochłonnego			
Dane kliniczne	Dane biochemiczne	Dane histologiczne	Dane molekularne
Młodszy wiek	Podwyższone stężenie noradrenaliny przy prawidłowym stężeniu adrenaliny	Naciekanie naczyń i/lub torebki guza	N-kadheryna
Płeć żeńska		Ogniska martwicy	Ekspresja COX 2
Guz ≥ 5 cm	Podwyższone stężenie dopaminy i DOPA w osoczu	Wzrost liczby figur mitotycznych i ich nietypowy charakter	Wzrost aktywności telomerazy i jej katalitycznej podjednostki
Lokalizacja pozanadnerczowa		Pleomorfizm i hipochromazja jąder komórkowych	Ekspresja białka szoku ciepłego (HSP90)
MIBG — dodatnie zmiany poza guzem	Podwyższone stężenie dopaminy w moczu		Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF)
Objawy kliniczne przerzutów	Podwyższone stężenie neuropeptydu Y w osoczu		Receptor VEGF2
	Podwyższone stężenie enolazy w osoczu		Tenascyna C
	Podwyższone stężenie chromograniny A w osoczu		Czynnik wywołany przez hipoksję (HIF 2 α)

Objaśnienia skrótów w tekście

dothelial growth factor), receptor VEGF2, tenascynę C, czynnik wywołany przez hipoksję HIF 2 α oraz peptyd EM66 wywodzący się z sekretograniny [44–48]. Donoszono też o badaniu enolazy swoistej dla neuronów i jej roli w rozpoznawaniu charakteru guza. Nie wykazano jednak przydatności diagnostycznej tego badania [49].

Na uwagę zasługują ostatnio opublikowane badania, których celem była ocena klasycznych obrazów histopatologicznych guza chromochłonnego przy zastosowaniu specjalnej skali (PASS, *adrenal gland score*). Sugerowano, że mogą być pomocne w ustaleniu charakteru guza [50].

Podsumowując powyższe dane, należy zgodzić się z opinią wyrażoną przez Lehnerta i wsp., że metody różnicujące złośliwy i łagodny guz chromochłonny i przewidywanie rozwoju guza złośliwego wciąż znajdują się we wczesnej fazie oceny klinicznej [39] (tab. I).

Badania lokalizacyjne

W ciągu ostatnich dekad dokonał się istotny postęp w zakresie wizualizacji zarówno guzów chromochłonnych, jak i przerzutów guzów złośliwych [51–54] (tab. II). W pierwszej kolejności należy wymienić tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) i badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Czulość CT w wykrywaniu guzów nadnerczowych wynosi 93–100%, a czulość MRI 93–100%. Podkreśla się, że

Tabela II. Metody lokalizacyjne w obrazowaniu złośliwych guzów chromochłonnych

Table II. Localizing methods in malignant *pheochromocytoma*

Metody lokalizacyjne w obrazowaniu złośliwych guzów chromochłonnych
• Tomografia komputerowa
• Rezonans magnetyczny
• Scyntygrafia z użyciem ¹³¹ I-MIBG
• Scyntygrafia z użyciem ¹²³ I-MIBG
• Scyntygrafia tomograficzna (SPECT) z użyciem ¹²³ I-MIBG
• Scyntygrafia z użyciem ¹¹¹ In-oktreatydu
• Scyntygrafia tomograficzna (SPECT) z użyciem ¹¹¹ In-oktreatydu
• Pozytonowa tomografia komputerowa PET z użyciem ⁶ [¹⁸ F]-fluorodopaminy
• Pozytonowa tomografia komputerowa PET z użyciem [¹⁸ F]-fluorodopy
• Pozytonowa tomografia komputerowa PET z użyciem FDG

czulość tych metod w zakresie wizualizacji przerzutów jest mniejsza [52], a przede wszystkim znacznie mniejsza jest ich swoistość. Dlatego tak ważne miejsce w diagnostyce złośliwych guzów chromochłonnych zajmują badania scyntygraficzne z zastosowaniem różnych znaczników radioaktywnych. Szczególnie przydatne jest badanie scyntygraficzne z użyciem znakowanej jodem metajodobenzylguanidyny (¹³¹I-MIBG lub ¹²³I-MIBG). Metajodobenzylgou-

anidyna jest analogiem amin katecholaminowych i jest transportowana do wnętrza komórek chromochłonnych przez błonowe białko NET (*norepinephrine transporter*) obecne na ich powierzchni [55–57].

Czułość scyntyigrafii ^{131}I -MIBG w wizualizacji guzów nadnerczy wynosi 86–90%, a swoistość 95–100%. Metoda ta jest przydatna w wykrywaniu przerzutów guzów złośliwych, przy czym jej czułość w wizualizacji ognisk przerzutowych jest mniejsza — niektórzy autorzy oceniają ją na 56% [58–61].

W piśmiennictwie podkreśla się większą czułość ^{123}I -MIBG niż ^{131}I -MIBG w wykrywaniu guzów chromochłonnych [62, 63], co wynika z różnic w emitowanym typie promieniowania. Za pomocą ^{123}I -MIBG można też częściej uwidocznić ogniska przerzutowe, które nie zostają wykryte za pomocą ^{131}I -MIBG [64]. Warto dodać, że przy użyciu ^{123}I -MIBG łatwiej przeprowadzić scyntyografię tomograficzną SPECT (*single photon emission computed tomography*), trzeba jednak wtedy użyć większej dawki znacznika [60].

W piśmiennictwie podkreśla się, że ogniska przerzutowe niewychwytyjące MIBG można wykryć za pomocą scyntyigrafii ze znakowanym oktreotydem, a jej dodatni wynik zależy od obecności receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek guza. Oktreotydy jest syntetycznym analogiem somatostatyny i łączy się z jej receptorami. Największe powinowactwo ma do receptorów somatostatynowych typu 2 (sst2), mniejsze do sst3 i sst5 [65–67]. Scyntygrafia ta opiera się na zastosowaniu oktreotydu znakowanego indem (^{111}In *octreotide*). Czułość tej metody w wykrywaniu guzów chromochłonnych wynosi 75–90%, zazwyczaj wykonuje się zarówno badania planarne, jak i badanie SPECT. Scyntygrafia receptorowa może być przydatna u chorych ze złośliwymi guzami chromochłonnymi o małym zróżnicowaniu, pozbawionym układu transportującego noradrenalinę, co sprawia, że nie gromadzą one MIBG [68, 69].

Wyraża się opinię, że scyntygrafia ze znakowaną metajodobenzylguanidyną (^{123}I -MIBG) charakteryzuje się większą czułością wizualizacji guzów chromochłonnych nadnerczy, podczas gdy badania z oktreotydem znakowanym indem pozwala uwidocznić zmiany przerzutowe, które nie gromadzą MIBG [70]. Niektórzy autorzy zalecają wykonywanie scyntyigrafii zarówno z użyciem MIBG, jak i oktreotydem u chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym. W ostatnim czasie dostępne stają się analogi somatostatyny znakowane technetem, co zmniejsza koszty badania.

Spośród nowych metod wizualizacyjnych warto wspomnieć pozytronową tomografię komputerową (PET, *positron emission tomography*), jednak nie z zastosowaniem klasycznych znaczników onkologicznych, a z użyciem znaczników swoistych dla komó-

rek chromochłonnych, między innymi $6[^{18}\text{F}]$ fluorodopaminy lub jej prekursora $[^{18}\text{F}]$ fluorodopy [71–73].

Znakowana fluorodopamina to analog dopaminy i jest aktywnie wychwytywana przez tkankę chromochłoną. Związek ten jest szybko metabolizowany, przez co badanie trwa znacznie krócej, w przeciwieństwie do klasycznej scyntyigrafii, gdzie wizualizacja jest możliwa na ogół po 24 i 48 godzinach po podaniu znacznika. Podkreśla się, że metoda z użyciem znakowanej dopaminy lub DOPA jest szczególnie przydatna w przypadku guzów zlokalizowanych w obrębie nadnerczy i poza nimi, a także w wykrywaniu przerzutów guzów złośliwych. Podstawowa zaleta tej metody polega na równoczesnym wzroście czułości i swoistości w porównaniu z badaniem SPECT. Rozdzielczość badań PET jest wyższa — można wykryć guzy o średnicy 0,5–1 cm, podczas gdy badania SPECT mogą wykryć guz o średnicy 1–2 cm [11, 21, 52].

Klasyczna scyntygrafia PET, z zastosowaniem deoksyglukozy znakowanej fluorem radioaktywnym (FDG) jest powszechnie stosowana w diagnostyce nowotworów złośliwych, jest jednak mniej przydatna w guzach chromochłonnych, w których metabolizm glukozy nie jest tak wysoki. Bywa jednak pomocna w lokalizacji tych złośliwych guzów chromochłonnych, które nie gromadzą MIBG [74, 75].

Mówiąc o wizualizacji guzów chromochłonnych za pomocą PET, trzeba wspomnieć o próbach zastosowania innych radiofarmaceutyków wychwytywanych przez komórki neuroendokrynne, takich jak ^{11}C -epinefryna czy ^{11}C -hydroksyfedryna, a także ^{11}C -5-hydroksytryptofan (^{11}C -5HTP) (lit) [76, 77]. Kliniczne doświadczenie z tymi metodami jest jak dotąd nieduże, stosunkowo największe w przypadku ^{11}C -5HTP.

Obecnie toczy się dyskusja dotycząca zakresu i wyboru metod wizualizacyjnych w diagnostyce guza złośliwego i wykrywaniu przerzutów. Czasem wyraża się pogląd, że rutynowe badanie z użyciem MIBG w okresie przedoperacyjnym nie jest uzasadnione. Większość autorów go nie podziela [78]. Przeważa opinia, że u pacjentów, u których istnieje podejrzenie złośliwego charakteru guza, należy przed zabiegiem operacyjnym wykonać badanie z MIBG. Dotyczy to zwłaszcza chorych z przyzwojakami (*paraganglioma*), z guzami nadnerczowymi o średnicy przekraczającej 6 cm, a także z guzami wielogniskowymi.

Leczenie

U chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym należy dążyć do operacyjnego usunięcia guza w jak największym możliwym zakresie.

W okresie przedoperacyjnym konieczne jest obniżenie ciśnienia tętniczego i opanowanie wzrostu ciśnienia. W tym celu podaje się leki blokujące receptory α -adrenergiczne — najczęściej fenoksybenzaminę. U chorych, u których utrzymuje się znaczne przyspieszenie czynności serca i/lub zaburzenia rytmu, podaje się leki β -adrenolityczne. Takie przygotowanie powinno trwać około 2 tygodni. W odróżnieniu od guzów łagodnych przy usuwaniu guzów złośliwych w zasadzie nie stosuje się techniki laparoskopowej [2].

W nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie jodem radioaktywnym na nośniku metajodobenzylguanidyny [79–87]. W metaanalizie obejmującej 116 chorych leczonych za pomocą znakowanej jodem promieniotwórczym MIBG oszacowano, że obiektywną odpowiedź na leczenie ocenianą jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie i/lub zmniejszenie aktywności hormonalnej uzyskano u 56% chorych [86].

Skuteczność omawianej metody w dużym stopniu jest uwarunkowana zdolnością gromadzenia się radioznacznika przez tkankę chromochłoną. Zależy ona przede wszystkim od ekspresji transporterów na powierzchni komórek guza (NET, *norepinephrine transporter*), mniej od białka VMAT (*vesicular monoamine transporter*), znajdującego się na błonach ziarnistości chromochłonnych, w obrębie których gromadzą się aminy katecholowe.

W fazie eksperymentalnej znajdują się próby zwiększenia aktywności mechanizmów transportujących, co może się przyczynić do zwiększenia skuteczności tej terapii.

Leczenie oparte na podawaniu znakowanej jodem promieniotwórczym MIBG należy powtarzać kilkakrotnie w odstępach 3–16 miesięcy [39]. Spośród objawów ubocznych należy wymienić działanie mielotoksyczne.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o izotopowej terapii złośliwego guza chromochłonnego przy zastosowaniu radioaktywnego itru lub lutetu, sprzężonych z analogami somatostatyny [88–92]. Podkreśla się, że na skuteczność tej terapii istotny wpływ może mieć typ receptora dla somatostatyny. Dotyczy to zwłaszcza guzów, w których przeważają receptory typu sst3 [39], co w guzach chromochłonnych nie jest rzadkie. Guzy, które wykazują obecność zarówno receptora sst2, jak i sst3, będą gorzej reagować na to leczenie, gdyż tworzenie heterodimerów zaburza proces internalizacji. Dotychczasowe badania oparte na obserwacjach niewielkich liczebnie grup chorych wykazały jednak w znaczącej części przypadków korzystny wpływ terapii izotopowej na bazie oktreotydu. Wyrażał się on zmniejsze-

niem sekrecji katecholamin i poprawą objawów klinicznych [93]. Inni autorzy nie potwierdzili korzystnych efektów omawianej terapii.

Ostatnio donoszono o korzystnym efekcie skojarzonego leczenia oktreotydu z MIBG, w stosunku do pojedynczo stosowanej MIBG. Dlatego Lehnert i wsp. w zaproponowanym algorytmie postępowania u chorych ze złośliwym *pheochromocytoma* zalecili skojarzone leczenie MIBG z oktreotydem u pacjentów, u których guz jest wrażliwy na oba radiofarmaceutyki [39].

Miejsce chemioterapii w leczeniu złośliwych guzów chromochłonnych nie jest jednoznaczne. Na ogół rezerwuje się ją dla tych chorych, którzy nie odpowiadają na terapię izotopową. Najlepiej udokumentowanym postępowaniem chemioterapeutycznym jest schemat zaproponowany przez Averbucha i wsp. w 1988 roku. Obejmuje on zastosowanie cyklofosfamid, winkrysytiny i dakarbazyny [94]. Autorzy obserwowali zmniejszenie masy guza i wydalania katecholamin z moczem u 50% leczonych pacjentów.

Znaczenie chemioterapii w leczeniu guza złośliwego podkreślali również inni autorzy [95]. Donoszono też o skuteczności skojarzonego leczenia MIBG z chemioterapią [96].

U chorych z nieoperacyjnym guzem chromochłonnym bądź z przerzutami hormonalnie czynnymi konieczne jest długotrwałe stosowanie leków α - i β -adrenolitycznych. Pozwala to na lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego i zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych zależnych od nadmiaru katecholamin krążących we krwi.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia o korzystnym wpływie u tych chorych α -para-metylotyrozyny — związku hamującego syntezę katecholamin. Do objawów niepożądanych należą między innymi uszkodzenie nerek i objawy parkinsonizmu. Podkreśla się, że lek ten może być pomocny w terapii kardiomiopatii katecholaminowej [97]. Lek ten jest dostępny tylko w Stanach Zjednoczonych.

Podjmuje się próby leczenia złośliwego guza chromochłonnego i jego przerzutów przy zastosowaniu termoablacji, krioterapii i chemoembolizacji dotętnicznej [97–100]. Teleradioterapię paliatywną stosuje się w przypadkach przerzutów do kości.

Mówiąc o leczeniu guza chromochłonnego, nie można pominąć faktu, że przerzuty mogą się ujawnić po długim czasie, niekiedy po 10, a nawet po 20 latach [101, 102]. W związku z tym konieczna jest wieloletnia obserwacja chorych po zabiegu operacyjnym [103]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że 5-letnie przeżycie chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym mieści się w zakresie 30–74%.

Na zakończenie warto odnotować, że w czasie spotkania grupy roboczej, które odbyło się w 2003 roku

w Cold Spring Harbour w Stanach Zjednoczonych powołano zespół ekspertów pod nazwą *Pheochromocytoma REsearch Support Organization* (PRESSOR). Skupia on duże grono wybitnych specjalistów z różnych dziedzin z wielu krajów. Jednym z celów powołanego gremium jest rozwijanie i wdrażanie nowych metod diagnostycznych i leczenia złośliwego guza chromochłonnego [21]. Pierwszym efektem pracy tej grupy była publikacja pracy poglądowej dotyczącej obecnego stanu wiedzy i perspektyw w zakresie diagnostyki i leczenia złośliwego guza chromochłonnego w *Endocrine-Related Cancer* w 2004 roku.

Zainicjowanie wielośrodkowych badań będzie miało szczególne znaczenie w odniesieniu do choroby o tak rzadkim występowaniu.

Perspektywy

Postęp w badaniach na poziomie molekularnym może się przyczynić do głębszego poznania biologii złośliwego guza chromochłonnego. Będzie to miało duże znaczenie dla opracowania nowych metod leczenia tej postaci nowotworu, co jest tym bardziej istotne, że dotychczas stosowane metody rzadko prowadzą do wyleczenia.

Streszczenie

W ciągu ostatnich lat dokonał się znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu złośliwego guza chromochłonnego. Został on w dużym stopniu uwarunkowany osiągnięciami biologii molekularnej, a także wprowadzeniem do kliniki nowoczesnych metod wizualizacyjnych. Podejmuje się też próby wdrażania i poszukiwania bardziej skutecznych metod terapii. Trzeba jednak pamiętać, że rozpoznanie złośliwego charakteru guza chromochłonnego nadal jest trudne, a rokowanie jest niepomyślne. Objawy kliniczne złośliwego guza chromochłonnego nie różnią się w zasadzie od objawów guza łagodnego. Rozpoznanie złośliwego charakteru guza opiera się głównie na obecności hormonalnie czynnych przerzutów do narządów, w których nie stwierdza się tkanki chromochłonnej. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące na wartość diagnostyczną niektórych markerów molekularnych. Należy jednak podkreślić, że metody różnicujące złośliwy i łagodny guz chromochłonny i przewidywanie rozwoju guza złośliwego wciąż znajdują się we wczesnej fazie oceny klinicznej, i rozpoznawanie charakteru guza na ich podstawie nie jest wystarczająco pewne. Spośród nowych

metod wizualizacyjnych godna odnotowania jest pozytronowa tomografia komputerowa (PET), z zastosowaniem znaczników swoistych dla komórek chromochłonnych. U chorych ze złośliwym guzem chromochłonnym należy dążyć do operacyjnego usunięcia guza w jak największym możliwym zakresie. W nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych ważne miejsce w terapii zajmuje leczenie jodem radioaktywnym na nośniku metajodobenzylguanidyny.

słowa kluczowe: złośliwy guz chromochłonny, diagnostyka, leczenie

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 2, strony 132–140.

Piśmiennictwo

1. Manger W.M., Gifford R.W. Clinical and experimental pheochromocytoma. Blackwell Science, Cambridge 1996.
2. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A. Guz chromochłonny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
3. Scott W.H., Reynolds V., Greek N. i wsp. Clinical experience with malignant pheochromocytoma. Surg. Gynecol. Obstetr. 1982; 154: 801–808.
4. Ross E.J., Griffith D.N.W. The clinical presentation of pheochromocytoma. Quart. J. Med. 1989; 266: 485–496.
5. Proye C., Vix M., Goropoulos A. i wsp. High incidence of malignant pheochromocytoma in a surgical unit 26 cases out of 100 patients operated from 1971 to 1991. J. Endocrinol. Invest. 1992; 15: 651–663.
6. Mornex R., Badet C., Peyrin L. Malignant pheochromocytoma: A series of 14 cases observed between 1966 and 1990. J. Endocrinol. Invest. 1992; 15: 643–649.
7. Maher E.R., Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. Hum. Mol. Genet. 2002; 11: 2347–2354.
8. Jarzab B. Dziedziczne uwarunkowania guzów chromochłonnych. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
9. Gimm O., Koch C.A., Januszewicz A. i wsp. The genetic basis of pheochromocytoma. W: Pheochromocytoma, pathophysiology and clinical management. W: Lehnert H. (red.) Front Horm. Res. Basel., Karger 2004; 31: 45–60.
10. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. i wsp. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium analysis. JAMA 1996; 276: 1575–1579.
11. Neumann H.P.H., Eng C., Bender B.M. Gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2. W: Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A. (red.). Nadciśnienie hormonalne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997; 296.
12. Januszewicz A., Neumann H.P.H., Łoń I. i wsp. Incidence and clinical relevance of RET proto-oncogene germline mutations in pheochromocytoma patients. J. Hypertens. 2000; 18: 1019–1023.
13. Pęczkowska M., Januszewicz A., Franke G. i wsp. RET- proto-oncogene germline mutation in pheochromocytoma patients — incidence and clinical consequences. Nadciśnienie Tętnicze 2002; 6: 279–284.

14. Mulligan L.M., Marsh D.J., Robinson B.G. i wsp. Genotype-phenotype correlation in MEN2 Report of the International RET Mutation Consortium. *J. Intern. Med.* 1995; 238: 343–346.
15. Eng C., Crossey P.A., Milligan L.M. i wsp. Mutations in the RET proto-oncogene and the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene in sporadic and syndromic pheochromocytomas. *J. Med. Genet.* 1995; 32: 934–937.
16. Agniew R.C., Cox G., Pomeroy S.L. i wsp. Analysis of the SDHD gene, the susceptibility gene for familial paraganglioma syndrome (PGL1) in pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2890–2894.
17. Baysal B.E., Ferrel R.E., Willet-Brozick J.E. i wsp. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848–851.
18. Astuti D., Douglas F., Lennard T.W. i wsp. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001; 357: 1181–1182.
19. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. i wsp. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1459–1466.
20. McWhinney S.R., Born G., Binsley P.K. i wsp. Intronic single nucleotide polymorphisms in the RET protooncogene are associated with a subset of apparently sporadic pheochromocytoma and may modulate age of onset. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4911–4916.
21. Eisenhofer G., Bornstein S.R., Bouveris F.M. i wsp. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 423–426.
22. Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003, 16: 8–12.
23. Chevinsky A.H., Minton J.P., Falko J.M. Metastatic pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type II. *Arch. Surg.* 1990; 125: 935–938.
24. Gimenez-Roqueplo A.P., Favier J., Rustin P. i wsp. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003; 63: 5615–5621.
25. John H., Ziegler W.H., Hauri D. i wsp. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999; 53: 679–683.
26. van der Harst E., de Herder W.W., de Krijger R.R. i wsp. The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur. J. Endocrinol.* 2002, 147: 85–94.
27. Januszewicz W., Prejbisz A., Januszewicz A., Pęczkowska M. Guz chromochłonny — choroba o wielu obliczach. *Naciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 217–227.
28. Januszewicz W., Sznajderman M., Wocial B. Guz chromochłonny nadnerczy. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Naciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2004.
29. Januszewicz W., Wocial B., Chodakowska J. Złośliwy guz chromochłonny. *Pol. Tyg. Lek.* 1991; 46: 664–667.
30. Goldstein R.E., O'Neil J.A., Holcomb G.W. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 1999; 229: 755–766.
31. Kaltsas G.A., Papadogias D., Grossman A.B. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (pheochromocytomas and paragangliomas). W: Lehnert H. (red.). *Pheochromocytoma, Pathophysiology and Clinical Management. Front. Horm. Res. Karger, Basel* 2004; B1: 61–75.
32. Mishra A.K., Agarwal G., Kappor A. i wsp. Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery. *Int. J. Cardiol.* 2000; 76: 89–90.
33. Januszewicz W. i wsp. Guz chromochłonny. W: Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A. (red.). *Naciśnienie hormonalne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa* 1997.
34. Goldstein D.S., Stull R., Eisenhofer G. i wsp. Plasma 3,4-dihydroxyphenylamine (dopa) and catecholamines in neuroblastoma or pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 1986; 887–888.
35. Januszewicz W., Wocial B., Januszewicz A. i wsp. Dopamine and dopa excretion in patients with pheochromocytoma. *Blood Press.* 2001; 10: 212–216.
36. Shah M.J., Karelia N.H., Patel S.M., Desai N.S., Metha H.V., Singh S. Flow cytometric DNA analysis for determination of malignant potential in adrenal pheochromocytoma or paraganglioma: an Indian experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 426–431.
37. Garcia-Escudero A., de Miguel-Rodriguez M., Moreno-Fernandez A., Navarro-Bustos G., Galera-Ruiz H., Galera-Davidson H. Prognostic value of DNA flow cytometry in sympathoadrenal paragangliomas. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2001; 23: 238–244.
38. Lenders J.W., Pacak K., Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 970: 29–40.
39. Lehnert H., Mundschenk J., Hahn K. Malignant pheochromocytoma. W: Lehnert H. (red.). *Pheochromocytoma, Pathophysiology and Clinical Management. Horm. Res. Basel, Karger* 2004; 31: 155–162.
40. Boltze C., Mundschenk J., Unger N. i wsp. Expression profile of the telometric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4280–4286.
41. Elder E.E., Xu D., Hoog A. i wsp. KI-67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Modern Pathol.* 2003; 16: 246–255.
42. Sahnenkivi K., Haglund C., Ristimaki K. i wsp. Increased expression of cyclooxygenase-2 in malignant pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5615–5619.
43. Khorvam-Manesh A., Ahlman H., Jansson-Nilsson O. N-cadherin expression in adrenal tumours: upregulation in malignant pheochromocytoma and downregulation in adrenocortical carcinoma. *Endocr. Pathol.* 2002; 13: 99–110.
44. Yon L., Guillemot J., Montero-Hadjadje M. i wsp. Identification of secretogranin II derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker of discriminating benign versus malignant tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2579–2585.
45. Hsiao R.J., Neumann H.P.H., Parmer R.J. i wsp. Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am. J. Med.* 1990; 88: 607–613.
46. Favier J., Plouin P.F., Corvol P. i wsp. Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas distinctive traits in malignant tumors. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 1235–1246.
47. Zielke A., Middek M., Hoffmann S. i wsp. VEGF-mediated angiogenesis in human pheochromocytomas is associated to malignant and inhibited by anti-VEGF antibodies in experimental tumors. *Surgery* 2002; 132: 1056–1063.
48. Salmenkivi K., Haglund C., Arola J. i wsp. Increased expression of tenascin in pheochromocytomas correlates with malignancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 1419–1423.
49. Oishi S., Sato T. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 1988; 61: 1167–1170.

50. Thompson L.D. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathological and immunophenotypic study of 100 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 551–566.
51. Jakubowska W., Slapa R.Z. Metody wizualizacyjne w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. W: Januszewicz W., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000.
52. Pacak K., Eisenhofer G., Ilias I. Diagnostic imaging of pheochromocytoma: pheochromocytoma, pathophysiology and clinical management. W: Lehner H. (red.). *Front Horn. Res. Basel, Karger* 2004; 31: 107–120.
53. Januszewicz W., Dworzański W., Piłkuła E. Pheochromocytoma — aktualne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Terapia* 2001; 8: 5–8.
54. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Flynn J.A. i wsp. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907–910.
55. Boyd M., Cunningham S.H., Brown M.M., Mairs R.J., Wheldon T.E. Noradrenaline transporter gene transfer for radiation cell kill by ¹³¹I meta-iodobenzylguanidine. *Gene Ther.* 1999; 6: 1147–1152.
56. Anton M., Wangner B., Haubner R. i wsp. Use of the norepinephrine transporter as a reporter gene for non-invasive imaging of genetically modified cells. *J. Gene. Med.* 2004; 6: 119–126.
57. Kiyono Y., Iida Y., Kawashima H., Ogawa M., Tamaki N., Nishimura H., Saji H. Norepinephrine transporter density as a causative factor in alterations in MIBG myocardial uptake in NIDDM model rats. *Eur. J. Med. Mol. Imaging* 2002; 29: 999–1005.
58. Mozley P.D., Kim C.K., Moshin J. i wsp. The efficacy of iodine — ¹²³I MIBG as a screening test for pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1994; 35: 1138–1144.
59. Sisson J.C., Shulkin B.L. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Q. J. Nucl. Med.* 1999; 43: 217–223.
60. Shapiro B., Gross M.D., Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2001; 12: 469–473.
61. Ilias I., Yu J., Carrasquillo J.A. i wsp. Superiority of ⁶-[¹⁸F] fluorodopamine positron emission tomography versus [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4083–4087.
62. Furuta N., Kiyota H., Yoshigoe F. i wsp. Diagnosis of pheochromocytoma using [¹²³I] compared with [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int. J. Urol.* 1999; 6: 119–124.
63. Eisenhofer G., Pacak K., Goldstein D.S. i wsp. ¹²³I-MIBG scintigraphy of catecholamine systems. Impediments to applications in clinical medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 611–612.
64. Shulkin B.Z., Shapiro B., Francis I.R. i wsp. Primary extra-adrenal pheochromocytoma positive I-¹²³MIBG imaging with negative I-¹³¹MIBG imaging. *Clin. Nucl. Med.* 1986; 11: 851–854.
65. Reubi J.C., Waser B., Liu Q. i wsp. Subcellular distribution of somatostatin sst2A receptors in human tumor of the nervous and neuroendocrine systems. Membrane versus intracellular location. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3882–3891.
66. Epelbaum J., Bertherat J., Prevost K. Molecular and pharmacological characterization of somatostatin receptor subtypes in adrenal extraadrenal an malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1837–1844.
67. Kopf D., Bockisch A., Steinert H. i wsp. Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant pheochromocytoma. *Clin. Endocr.* 1997; 46: 39–44.
68. Tenenbaum F., Lumbroso J., Schlumberger M. i wsp. Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 1–6.
69. Kaltsas G., Korbonitis M., Heintz E. i wsp. Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 895–902.
70. van der Harst E., de Herder W.W., Bruining H.A. i wsp. [¹²³I] metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]-octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 685–693.
71. Pacak K., Eisenhofer G., Carrasquillo J.A. i wsp. ⁶-[¹⁸F] Fluorodopamine Positron Emission Tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6–8.
72. Pacak K., Goldstein D.S., Doppman J.C. i wsp. A “pheo” lurks: Novel approaches for locating occult pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3641–3646.
73. Hoegerle S., Nitzsche E., Althofer C. i wsp. Pheochromocytomas: detection with ¹⁸F DOPA whole body PET — initial results. *Radiology* 2002; 222: 507–512.
74. Shulkin B.L., Thompson N.W., Shapiro B. i wsp. Pheochromocytomas imaging with 2-[fluorine-¹⁸] gluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999; 212: 35–41.
75. Neumann D.R., Basile K.E., Bravo E.L. i wsp. Malignant pheochromocytoma of the anterior mediastinum: PET findings with [¹⁸F] FdG and ⁸²Rb. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996; 20: 312–316.
76. Shulkin B.L., Wieland D.M., Schwaiger M. i wsp. PET scanning with hydroxyephedrine an approach to the localization of pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1992; 33: 1125–1131.
77. Shulkin B.L., Wienland D.M., Shapiro B. i wsp. PET epinephrine studies of pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 229 P.
78. Miskulin J., Shulkin B.L., Doherty G.M. i wsp. Is preoperative iodine ¹²³-metaiodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery* 2003; 134: 913–922.
79. Jakubowski W. ¹³¹I-metajodobenzylguanidyna (¹³¹I-MIBG) w leczeniu złośliwych guzów chromochłonnych. *Prob. Med. Nul* 1987, 1: 34–39.
80. Sworzak K., Babińska A. *Pheochromocytoma malignum* — postępy w rozpoznawaniu i leczeniu. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 96: 68–73.
81. Shapiro B., Sisson J.C., Wieland D.M. i wsp. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine: results from ten years of experience. *J. Nucl. and Biol. Med.* 1991; 35: 269–276.
82. Loh K.C., Fitzgerald P.A., Matthay K.K. i wsp. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-¹³¹-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1997; 20: 648–658.
83. Schlumberger M., Gicquel C., Lumbroso J. i wsp. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histological and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J. Endocrinol. Invest.* 1992; 15: 631–642.
84. Rose B., Matthay K.K., Price D. i wsp. High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 2003; 98: 239–248.

85. Safford S.D., Coleman R.E., Gockerman J.P. i wsp. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956–962.
86. Hoefnagel C.A. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology. Role in the management of neural crest tumors. *Eur. J. Nucl. Med.* 1994; 21: 561–581.
87. Mukherjee J., Kaltgas G., Islam N. i wsp. Treatment of metastatic carcinoid tumors, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) I-metaiodobenzylguanidine. *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 47–66.
88. Mundschenk J., Lehnert H. Malignant pheochromocytoma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106: 373–376.
89. Invitti C., De Martin I., Bolla G.B. i wsp. Effect of octreotide on catecholamine plasma levels in patients with chromaffin cell tumors. *Horm. Res.* 1993; 40: 156–160.
90. Tenenbaum F., Lumbroso J., Schlumberger M. i wsp. Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 1–6.
91. Wiseman G.A., Kvols L.K. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Seminars in Nuclear Medicine* 1995; 25: 272–278.
92. Lamarre-Cliche M., Gimenez-Roqueplo A.P. i wsp. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol.* 2002; 57: 629–634.
93. Mundschenk J., Unger N., Schulz S. i wsp. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5150–5157.
94. Averbuch S.D., Steakley C.S., Young R.C. i wsp. Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 267–273.
95. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Plowman P.N. i wsp. The role of chemotherapy in the non-surgical management of malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 575–587.
96. Sisson J.C., Shapiro B., Shulkin B.L. i wsp. Treatment of malignant pheochromocytomas with 131I — metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1999; 22: 364–370.
97. Manger W.M., Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 477–484.
98. Yano K. Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization. *Int. Med.* 1999; 38: 349–354.
99. Pacak K., Fojo T., Goldstein D.S. i wsp. Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. *J. Nat. Cancer. Inst.* 2001; 93: 648–649.
100. Takahashi K., Ashisawa N., Minami T. i wsp. Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization. *Intern. Med.* 1999; 38: 349–354.
101. Tanaka S., Ho T., Tomoda J. i wsp. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 20 years after resection of the primary adrenal lesion. *Int. Med.* 1993; 32: 789–794.
102. Morikawa T., Suzuki M., Unno M. i wsp. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 10 years after a resection of the primary incidentaloma adrenal lesion: report of a case. *Surgery Today* 2001; 31: 80–84.
103. Scott H.W., Halter S.A. Oncological aspects of pheochromocytoma the importance of the follow-up. *Surgery* 1984; 46: 1061–1066.